

Aus dem Strahleninstitut und -klinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Der qualitative Ablauf der Brustkrebs- krankheit nach verschiedenen Behandlungsmethoden

Eine statistische Analyse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinz Vollnberg
aus Berlin

1967

Aus dem Strahleninstitut und -klinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr: med. Heinz Oeser

Der qualitative Ablauf der Brustkrebs- krankheit nach verschiedenen Behandlungsmethoden

Eine statistische Analyse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinz Vollnberg
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang Spier

Referent: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Korreferent: Professor Dr.med. Karl Heinz Bruntsch



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 19 2. DEZ. 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Zur Literatur	2
III. a) Das Krankengut	8
b) Die statistische Methode	15
IV. Ergebnisse	20
V. Rückblick	27
VI. Schaubilder	30
VII. Tabellen	34
VIII. Zusammenfassung	43
IX. Literaturverzeichnis	44

I. Einleitung.

Die hier vorliegende Arbeit will an Hand einer eigenen statistischen Analyse versuchen, den Wert der zusätzlichen Strahlenanwendung und im weiteren auch einzelner Bestrahlungstechniken in der Therapie des Mammakarzinoms zu ermitteln. Der Einfluß verschiedener Behandlungsmethoden wie der Operation, der Nachbestrahlung, der Vorbestrahlung sowie deren Kombination und der primären Bestrahlung auf die Überlebensraten ist an dem von mir benutzten Krankengut bereits von Herrn Prof. Dr. Oeser und Herrn Dr. Albrecht untersucht worden. Es haben sich dabei Unterschiede in den Patientinnengruppen nach Anwendung der verschiedenen Behandlungsmethoden ergeben. Da sich aber die gefundenen Unterschiede nicht als signifikant erweisen, ist eine unterschiedliche Wirksamkeit der angewandten Therapiearten nicht bewiesen. Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Oeser habe ich mir nun die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob der Ablauf der Krebskrankheit durch die oben genannten Behandlungsmethoden unter Berücksichtigung auch einzelner Bestrahlungstechniken wenigstens qualitativ d.h. in der Häufigkeit der Metastasen an der Brustwand, im Lymphabflußgebiet, auf der kontralateralen Seite und als Fernmetastasen signifikant verändert worden ist.

II. Zur Literatur.

Wenn man die Anfänge der Strahlentherapie des Mammakarzinoms auf das Jahr 1897 legt, in dem H. Gocht erstmals seine Bestrahlungsversuche durchführte, so muß man heute nach über einem halben Jahrhundert Strahlentherapie des Mammakarzinoms feststellen, daß immer noch weite Unsicherheit und geteilte Meinungen über den Wert der Strahlenanwendung herrschen. Diese Unsicherheit wird bei vielen Autoren, die sich mit der Behandlung des Mammakarzinoms beschäftigen, empfunden und zugegeben. McWhirter beispielsweise spricht von einem "confused state" der medizinischen Literatur; Haagensen und Cooley u.a. nennen diesen Zustand "disagreement".

Die z.Z. angewandten Behandlungsmethoden unterscheiden sich dementsprechend teilweise erheblich voneinander. Es zeichnen sich im wesentlichen zwei Richtungen in der Entwicklung ab:

1.) Erweiterung der von Halsted im Jahre 1894 eingeführten radikalen Mastektomie auf die supraclaviculären und parasternalen Lymphknoten (Dahl - Iversen, Wangenstein, Urban) und 2.) Beschränkung der Operation auf die einfache Mastektomie und Anwendung radikaler Bestrahlung in mehreren Feldern und hohen Dosen (McWhirter). Im Falle kleiner Tumore (bis Hühnereigröße) und Metastasenfreiheit der Axilla entfernt Mustakallio lediglich den Tumor und bestrahlt nach; ebenso behandelt Porritt. Dieses Vorgehen ist als segmentale Mastektomie bezeichnet worden. Baclesse und Lenz verzichten auf die Operation ganz und bestrahlen auch die Mamma primär. Dazwischen gibt es noch eine große Zahl mehr oder weniger radikaler chirurgischer Vorgehen in verschiedener Kombination mit der Bestrahlung.

Benninghoff und Tsien haben die 5-Jahresüberlebensraten der Brustkrebskranken aus zahlreichen Krankenhäusern der Welt gesammelt. Die beiden Autoren verglichen die Ergebnisse und folgerten, daß trotz der verschiedenen gebräuch-

lichen Behandlungsmethoden und der unterschiedlichen Stellung der Bestrahlung in der Kombination mit der Operation signifikante Unterschiede in den Überlebensraten fehlen. Die unterschiedlichen Behandlungsmethoden der Kliniken seien gleich wirksam. Vorher waren Smithers und Shimkin zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. So steht die Feststellung, daß die beste Behandlungsmethode noch nicht gefunden worden ist. (Benninghoff, Tsien u.a.)

Die Überlebensraten sind in den letzten Jahren verbessert worden. McWhirter u.a. führen dieses aber auf einen früheren Behandlungsbeginn und auf die Auswahl günstigerer Fälle zurück. In der Mehrzahl der veröffentlichten Statistiken wird die Überlebenszeit von Behandlungsbeginn an berechnet. Da heute die Patientinnen dank der Erziehung und intensiven Aufklärung der Bevölkerung den Arzt heute viel früher aufsuchen, wird die Überlebensrate hierdurch schon verlängert. Eine 10-Jahresüberlebensrate sei auch deswegen beweiskräftiger.

Benninghoff und Tsien stellen 1959 fest, daß es keine ausreichende Statistik unbehandelter Mammakarzinome gäbe. Sie vermögen deshalb der von Park und Lees 1951 geäußerten Meinung, es sei nicht erwiesen, daß die Behandlung den Brustkrebs heile, nichts entgegenzuhalten. 1962 veröffentlichen nun Bloom, Richardson und Harries eine Arbeit über 250 unbehandelte Fälle des Middlesex Hospital aus den Jahren 1805 - 1933. Die mittlere Lebensdauer, vom Symptombeginn (!) an gerechnet, beträgt 3 Jahre. Die Berechnung der Dauer des größeren Teils des Leidens beruht auf den Beobachtungen der Patientinnen. Deshalb kann der Wert von 3 Jahren nur mit Vorbehalt mit den Werten der Lebensdauer anderer statistischer Arbeiten verglichen werden. Die Autoren vergleichen nun die Überlebensraten dieser unbehandelten Patientinnen mit denen der am gleichen Krankenhaus behandelten aus den Jahren 1936 - 1949. Es seien hier nur beispielsweise die 10- und 15-Jahresüberlebensraten genannt. Sie betragen - die Überlebenszeit ist in allen Gruppen vom

Symptombeginn an berechnet - für die unbehandelten Fälle nach 10 Jahren 3,6% (250 Fälle) und für die behandelten 34% (714 Fälle). Die 15-Jahresüberlebensrate beträgt 0,8% (250 Fälle) bzw. 22% (303 Fälle). Bloom, Richardson und Harries weisen selbst auf die Unsicherheit eines solchen Vergleichs hin: sie verlassen sich auf die Angaben der Patientinnen, die Krankengeschichten sind teilweise über 150 Jahre alt, und manches Todesereignis hätte heute aufgeschoben werden können (z.B. durch Antibiotika und Blutübertragungen). Immerhin folgern die Autoren, daß neben einer Lebensverlängerung das Leben dank der Therapie angenehmer und weniger traurig in dem Endstadium werde.

McWhirter macht hingegen darauf aufmerksam, daß es nicht wahrscheinlich ist, daß mehr Patientinnen heute geheilt werden und beruft sich auf die große englische nationale Statistik. Außerdem sei es nach den großen staatlichen Statistiken der USA, von Kanada und von Großbritannien unwahrscheinlich, daß die Mortalität an Brustkrebs gesunken ist.

Handley äußert den unbehaglichen Gedanken, daß der Brustkrebs möglicherweise stets sehr früh über den Blutweg streuen könne, und daß diese Krankheit von ihrem Anfang an generalisiert sei. Der Krieg sei verloren, bevor die erste Schlacht geschlagen ist. Es gäbe aber auch Gründe für die Annahme, daß die frühe Blutstreuung nicht uneinflussbar sei. Porritt äußert die gleiche Vermutung. In einem sehr frühen Stadium seien bei solchen Patientinnen ziemlich häufig Krebszellen im Blutstrom nachweisbar.

Handley u.a. weisen darauf hin, daß unsere einzigen möglicherweise heilenden Methoden, Operation und Bestrahlung, eine lokale Behandlung seien. Ihre wirksamste Anwendung müsse von unserem Wissen über die lokale Ausbreitung abhängen. Selbst wenn wir nicht heilen, sagt Handley, werde das Verständnis der lokalen Ausbreitung uns helfen, wenigstens den lokalen Rückfall zu mindern.

Es ist der Lymphabfluß der Brustdrüse seit langem bekannt; ein Teil der Lymphwege ist aber in seiner Bedeutung für die Metastasierung verkannt worden. Eine Zusammenstellung der historischen und neueren Arbeiten über den Lymphabfluß der Mamma findet sich bei Turner-Warwick. (The British Journal of Surgery, Vol. XLVI, May 1959, No. 200.)

Als Handley und Thackray 1946 mit der Biopsie der retro- und parasternalen Lymphknoten begannen, konnten sie keine Information darüber finden, mit welcher Häufigkeit der Brustkrebs über diesen Lymphabfluß metastasiert. 1964 veröffentlicht Handley seinen Befund von 500 Patientinnen. Die Metastasierung dieser Lymphknoten ist abhängig von dem Sitz des Tumors. Bei Sitz des Tumors in der inneren Hälfte (158 Fälle) sind 31% dieser Lymphknoten befallen; bei Sitz des Tumors im zentralen Bereich (90 Fälle) 47% und bei Sitz des Tumors in der äußeren Hälfte (252 Fälle) 19%. Aus diesen Daten ergibt sich, daß 28% (eigene Berechnung) der 500 Patientinnen befallene parasternale Lymphknoten haben. Das Bild verändert sich, wenn die Axilla bereits metastasiert ist (286 Fälle). Dann sind bei Sitz des Tumors in der inneren Hälfte (67 Fälle) nunmehr 51% der an den Rippenknorpeln gelegenen Lymphknoten befallen, bei Sitz im zentralen Bereich (64 Fälle) 59% und bei Sitz in der äußeren Hälfte (155 Fälle) 28%. Daraus ergibt sich nunmehr nach eigener Berechnung eine Metastasierung von 40% in diesem Lymphabfluß. Urban findet bei 33,3% von 485 Patientinnen befallene parasternale Lymphknoten, also ein etwa gleiches Ergebnis.

Turner-Warwick hat durch intravitale präoperative Injektionen von Farbstoffen 1959 zeigen können, daß etwa 75% der Lymphe die Brust über die Axilla verlassen und fast 25% über die Lymphbahnen, die zu den parasternalen Lymphknoten führen. Nur ein sehr kleiner Prozentsatz findet ihren Weg über die in den hinteren intercostalen Räumen gelegenen Lymphbahnen. Auch dieses Ergebnis entspricht jenem von Handley und Thackray.

So ergibt es sich, daß man erst in neuerer Zeit sich dem parasternalen Lymphabfluß zuwendet und beginnt, wirklich radikal zu behandeln. Man stellt sich die Frage, ob die verschiedenen operativen und strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden und ihre Kombinationen überhaupt statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse erbringen können, soweit sie ohnehin auf wirkliche Radikalität verzichten. Hierzu ein Beispiel aus der Literatur: Paterson und Russell sind auf Grund ihrer klinischen Versuche zu dem Schluß gekommen, daß die Bestrahlung, die der radikalen Mastektomie unmittelbar folgt, nicht wirksamer ist als die Behandlungsmethode, bei der erst bestrahlt wird, wenn es wegen örtlicher Rezidive notwendig geworden ist. Beiden verglichenen Methoden hat es an Radikalität gemangelt. Es sind dabei zwei Bestrahlungstechniken zur Anwendung gelangt. Bei der "quadrate technique" werden die supraclaviculären und die an den Rippenknorpeln gelegenen Lymphknoten nicht ausreichend bestrahlt. Bei der "peripheral technique" ist es die Brustwand, die nicht bestrahlt wird. Somit ist es zweifelhaft, ob dieses Ergebnis von Paterson und Russell als schlüssig hingenommen werden kann (McWhirter).

Der Forderung nach Radikalität und Berücksichtigung des gesamten Lymphabflusses entsprechen Kaase und Johansen in ihren zwei Patientinnengruppen. Bei Berücksichtigung aller Stadien beträgt die 5-Jahresüberlebensrate der ersten Gruppe mit 182 Fällen, in der die Patientinnen durch eine einfache Mastektomie mit postoperativer Bestrahlung nach McWhirter behandelt worden sind, 54%, die der anderen Gruppe mit ebenfalls 182 Fällen 55%. Diese Patientinnen wurden nach der Methode von Dahl - Iverson operiert, d.h. es wurden bei der erweiterten radikalen Mastektomie auch die Lymphknoten der Supraclavicularregion und der Inter-costalräume (2 - 4) entfernt. Werden nur die operablen Fälle berücksichtigt, dann erreichen beide Behandlungsmethoden wiederum einander gleichwertige 5-Jahresüberlebensraten von 61% bzw. 64%. Eine gute Wirksamkeit der radikalen

Mastektomie mit der Bestrahlung des gesamten Lymphabflusses geht aus einer Veröffentlichung McWhirters hervor, in der die 5-, 10- und 15-Jahresüberlebensraten dieser Methode angegeben werden. Die 5-Jahresüberlebensrate von 1576 Fällen ist 62%, die 10-Jahresüberlebenszeit von 1429 Fällen 46% und die 15-Jahresüberlebenszeit von 687 Fällen 38%.

Angesichts der angedeuteten Entwicklung in der Literatur ist das therapeutische Ziel bei der Behandlung des Brustkrebses klar: es heißt weitestgehende Radikalität durch Berücksichtigung des gesamten Lymphabflusses. An der Wirksamkeit der Bestrahlung kann insbesondere nach den großartigen klinischen Versuchen von Kaae und Johansen kein Zweifel bestehen. Bestrahlung und Operation erweisen sich zumindest im Gebiet des Lymphabflusses als gleich gut wirksam. Die verschiedenen Kombinationen der Operation mit der Bestrahlung führen insgesamt zu recht gleichen Ergebnissen in der 5-Jahresüberlebensrate. (Benninghoff und Tsien, Smithers und Shimkin u.a.)

So sei hier die Frage gestellt, ob nicht wenigstens der qualitative Ablauf der Brustkrebskrankheit durch die verschiedenen Kombinationen der Operation mit der Bestrahlung unterschiedlich beeinflusst wird.

III a. Das Krankengut.

In unserer Klinik wurden in der Zeit von 1946 bis 1958 über 1000 Patientinnen wegen eines Mammakarzinoms behandelt. Für eine statistische Auswertung hinsichtlich der Behandlungserfolge sind nur Patientinnen geeignet, deren Schicksal mindestens 5 Jahre oder aber bis zu ihrem Tode beobachtet worden ist. Darum verkleinert sich das verwertete Kollektiv und umfaßt 756 Kranke.

Tumornachweis.

Bei 681 Patientinnen wurde der Tumor durch Probeexcision oder durch die Operation verifiziert. Bei weiteren 60 Kranken ist der biologische Befund bei Behandlungsbeginn nicht erhoben worden. Das Tumorleiden ist aber bei diesen die Todesursache gewesen und daher seine Diagnose gesichert. Bei den restlichen 15, die im übrigen alle primär bestrahlt worden sind, ist ebenfalls kein histologischer Nachweis gestellt worden. Wegen der starken Tumorausbreitung schon zu Beginn der Behandlung kann kein Zweifel an der Diagnose bestehen. (5 x Stad. IV, 7 x Stad. III, 3 x Stad. II)

Eine histologische oder biologische Klassifizierung wurde nicht durchgeführt.

Die Stadieneinteilung.

Die Stadien der Brustkrebskrankheit wurden bei den Patientinnen nach den Empfehlungen des 7. Internationalen Kongresses für Radiologie, Kopenhagen, 1953 bestimmt. Bei 362 Kranken erschien in den vorhandenen Unterlagen das Stadium leider nicht genügend exakt festgelegt. Bei den übrigen 394 Kranken ergibt sich folgende Stadienverteilung:

Stad. I	86 (11%)
Stad. II	141 (19%)
Stad. III	122 (16%)
Stad. IV	45 (6%)
	394 (52%)
+	<u>362</u>
	756

Altersverteilung.

Die Altersverteilung ergibt sich aus der Abb. 1. Es findet sich ein breites Maximum der Häufigkeit der Krankheit im 5., 6. und 7. Lebensjahrzehnt. *)

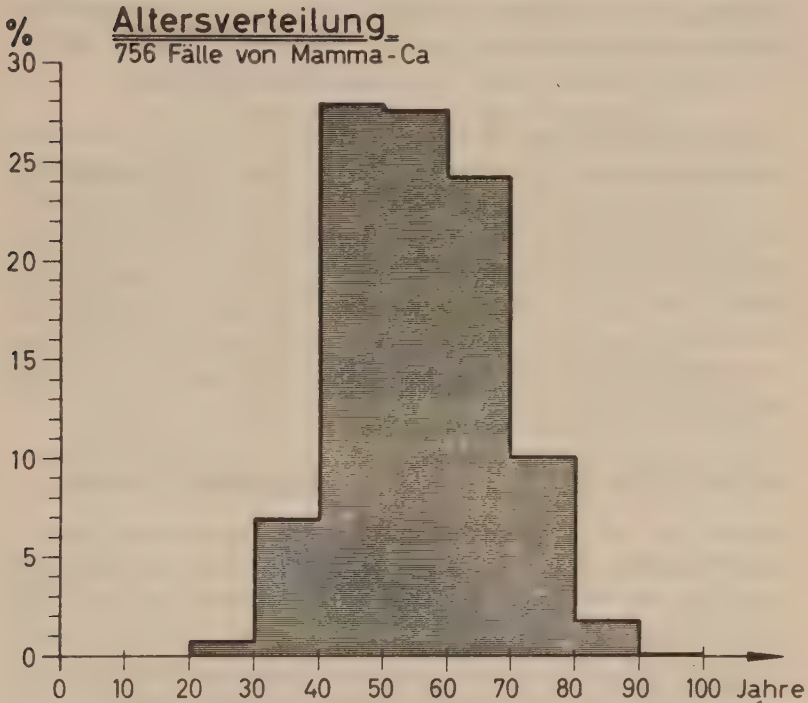


Abb. 1. Altersverteilung des Mammakarzinoms bei 756 Patientinnen.

*) Ich danke Herrn Dr. Albrecht für die Überlassung der Daten. Vgl. auch Fortschr. Röntgenstr. (Stuttgart) 101, 410 - 415 (1964)

Die einzelnen Behandlungsarten.

a) Chirurgische Behandlung: Der überwiegende Teil der Patientinnen wurde radikal operiert (Operationsmethode nach Heidenhain - Rotter). Die Operationen wurden an verschiedenen Krankenhäusern ausgeführt, zum größten Teil an der Chirurg. Universitätsklinik der FU (Städt. Krankenhaus Westend, unter Leitung von Prof. Dr. Specht, Chefarzt Dr. Hellenschmied, Prof. Dr. Linder) und zum kleineren Teil in anderen Berliner oder auswärtigen Krankenhäusern.

b) Strahlentherapie: Es wurde ausnahmslos die konventionelle Röntgentherapie angewandt. Die Technik der Bestrahlung ist nicht einheitlich. Es bestehen Unterschiede in der Felder- und Dosiswahl. Sie sollen soweit wie möglich bei dem statistischen Vergleich berücksichtigt werden. Das Zeitintervall zwischen Operation und Bestrahlung ist in fast allen Fällen begrenzt. Es hat bei der Vorbestrahlung bis zu 3 Wochen betragen und bei der Nachbestrahlung durchschnittlich eine Woche.

Die Aufteilung des Patientengutes in einzelne Gruppen.

Aufgabe ist es, zu untersuchen, ob die verwendeten Therapiearten einen unterschiedlichen Einfluß auf den qualitativen Ablauf der Krankheit haben. Die Aufteilung des oben geschilderten Patientengutes geschieht unter dieser Fragestellung. Es lassen sich 5 große Gruppen unterscheiden:

- 1) ausschließlich radikaloperierte Patientinnen,
- 2) vorbestrahlte und operierte Patientinnen,
- 3) vorbestrahlte, operierte und nachbestrahlte Patientinnen,
- 4) operierte und nachbestrahlte Patientinnen und
- 5) primär bestrahlte Patientinnen.

Die Gruppe der operierten und nachbestrahlten Patientinnen umfaßt 365 und wird später unter dem Gesichtspunkt der Bestrahlungstechnik weiter in Untergruppen gegliedert.

Die primär bestrahlte Patientinnengruppe (98 Fälle) wird in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden. Sie hat eine für die Therapie wesentlich schlechtere Zusammensetzung als die anderen Gruppen (41 im Stadium III, 28 im Stadium IV). Deshalb ist das Entstehen von Metastasen im Lymphabfluß, von Fernmetastasen oder von Lokalrezidiven nach der Behandlung mit der Metastasierung bei den übrigen Patientinnengruppen nicht vergleichbar. Das in dieser Arbeit ausgewertete Patientengut beträgt deshalb nur

756 Patientinnen

- 98 primär bestrahlte Patientinnen

658.

=====

Für die qualitative Analyse sind weitere 73 Patientinnen ungeeignet und werden deshalb in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es handelt sich im einzelnen um folgende Patientinnen:

- a) 12 in den ersten 5 Jahren unbekannt Verstorbene
- b) 36 in den ersten 5 Jahren intercurrent Verstorbene
- c) 21 Kranke mit unsicheren Angaben in den Unterlagen über das Auftreten z.B. von Rezidiven und Metastasen,
- d) 4 nicht primär symptomfreie Patientinnen.

Begründung des Ausschlusses aus der statistischen Verwertung:

Zu a) unbekannt verstorbene Patientinnen: Es handelt sich um Patientinnen, deren Krankheitsverlauf hinsichtlich einer Metastasierung oder eines Entstehens von Lokalrezidiven nicht weiter (z.B. wegen Umzugs) kontrolliert worden ist. Ihr Tod und ihr Todesjahr ist aber bekannt und fällt bei den hier gezählten Patientinnen in die ersten 5 Jahre nach der Behandlung. Diese Patientinnen sind in der quantitativen Analyse von Oeser und Albrecht verwertet worden. Zu b) intercurrent verstorbene Patientinnen: Wegen ihres intercurrenten Todes erscheinen sie für eine qualitative Analyse der Brustkrebskrankheit nach einer Behandlung als ungeeignet. Die Entwicklung der Krebskrankheit ist bei

diesen Patientinnen ja nicht durch die Behandlung unterbrochen worden, sondern durch den Tod aus anderer Ursache (z.B. Herzinfarkt oder Unfall etc.). Eine Berücksichtigung dieser Patientinnen führte zu einer scheinbaren Verbesserung der Behandlungsmethode. Im Gegensatz dazu führt eine Auswertung auch dieser Patientinnen in einer rein quantitativen Analyse, da sie dann die Zahl der Verstorbenen erhöhen, zu einem schlechteren Ergebnis. Es ist allgemein in der Literatur üblich, statistisch das Behandlungsergebnis zu errechnen, wie es ungünstigstenfalls ist. Demgegenüber sind die Patientinnen mit Fernmetastasen, die nach den vorhandenen Unterlagen intercurrent verstorben sind, ausnahmslos berücksichtigt worden. Das Krebsleiden hat qualitativ im Sinne dieser qualitativen Analyse das Endstadium erreicht. Der Tod und die Todesursache ist nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Es wird diese Patientinnengruppe also nicht einheitlich gehandhabt. Innerhalb der vorliegenden Untersuchung wird sich dieses aber nicht ungünstig auswirken können, da in allen Behandlungsgruppen die intercurrent verstorbenen Patientinnen nach gleichem Schema verwertet oder nicht verwertet worden sind.

Zu c) Patientinnen mit unsicheren Angaben: Wegen der ungenauen Angaben bezügl. der Metastasen in den Unterlagen der Patientinnen ist eine sichere Aussage über den Ablauf der Krankheit bei diesen Patientinnen unmöglich. In der quantitativen Analyse von Oeser und Albrecht sind diese Patientinnen hingegen verwertet worden.

Zu d) primär nicht symptomfreie Patientinnen: Es handelt sich um 4 Patientinnen, die trotz intensiver Behandlung nicht symptomfrei geworden sind. Über die Verwertung oder den Ausschluß aus der statistischen Untersuchung läßt sich streiten. Aber wegen ihrer kleinen Zahl fallen sie kaum ins Gewicht. Da ihre chirurgische Behandlung auch von vornherein hätte abgelehnt werden können, erscheinen sie vom

Standpunkt der Fragestellung dieser Arbeit als störend.

Die Zahl der in dieser Arbeit nun verwerteten Patientinnen errechnet sich wie folgt:

658 Patientinnen		
-	12	"
-	36	"
-	21	"
-	4	"
585 Patientinnen.		
====		

Dabei umfassen die einzelnen Gruppen:

1. Operation und Nachbestrahlung (Gruppe IV)	365
2. Ausschließlich Radikaloperation (Gruppe I)	119
3. Vorbestrahlung und Operation (Gruppe II)	32
4. Vorbestrahlung, Operation und Nach- bestrahlung (Gruppe III)	<u>69</u>
	585

Die Gruppe der Operierten und Nachbestrahlten.

Diese Gruppe erscheint für eine weitere Unterteilung groß genug, um auch den Einfluß der Felder- und Dosiswahl auf den Ablauf der Brustkrebskrankheit untersuchen zu können. Es werden folgende Behandlungsgruppen bezügl. der Felderwahl der Bestrahlung unterschieden:

1. Nachbestrahlung der Narbe, der Axilla und supraclaviculären Region,
2. Nachbestrahlung der Axilla und der supraclaviculären Region,
3. Nachbestrahlung allein der Axilla,
4. Nachbestrahlung der Mamma und der Axilla.

Eine weitere Unterteilung erfolgt nach dem Gesichtspunkt der verwandten Dosis. Dabei werden Dosen über 2500 R und Dosen unter 2500 R pro Feld unterschieden. Es ist stets die Einfallsdosis gemeint. Insbesondere wäre es bei der prophy-

laktischen Nachbestrahlung nicht möglich, die Herddosis anzugeben, weil ja kein eigentlicher Herd vorhanden ist.

Bei der Einteilung der Patientinnen ist nach folgendem Schema verfahren worden:

- 1) Dosen von 2500 R werden der Gruppe über 2500 R zugerechnet.
- 2) Wenn nach den vorhandenen Unterlagen mit größerer Unterbrechung 2 x 1500 R gegeben worden ist, so sind diese Dosen addiert worden, und die Patientin ist der Gruppe mit Dosen von über 2500 R zugerechnet worden.
- 3) Es ist vorgekommen, daß eine Patientin beispielsweise in der Axilla über 3000 R, in der supraclaviculären Region nur 2000 R erhalten hat. Dann ist diese Patientin der Gruppe mit Dosen von über 2500 R zugerechnet worden. In allen ähnlich gelagerten Fällen ist gleichermaßen verfahren worden. Es hat also das am stärksten bestrahlte Feld als richtunggebend für die Einteilung gegolten.

Die zahlenmäßige Stärke geht aus der Tabelle und den Schaubildern hervor.

III b. Die statistische Methode.

In jeder medizinisch - statistischen Arbeit taucht die Frage auf nach der Signifikanz gefundener Unterschiede. Es seien zwei Operationsmethoden zu vergleichen. Die Methode A habe bei 200 operierten Patienten 20 tödliche Ausgänge zu verzeichnen, die Methode B bei 20 keinen. Die Frage, ob die Methode B besser sei als die Methode A, ist nur durch ein besonderes mathematisches Verfahren zu beantworten. Die moderne Statistik stellt dem Mediziner mehrere Methoden für die Signifikanzberechnung zur Verfügung.

In dieser Arbeit gelangen zur Anwendung:

- 1) Die Berechnung des mittleren Fehlers,
- 2) Die Chi - Quadratmethode,
- 3) Der Vier - Feldertest.

Zu 1) Die Berechnung des Prozentsatzes der Erfolge und Mißerfolge sowie ihrer mittleren Fehler wird in dieser Arbeit nach der verbesserten Methode von van der Waerden (vgl. Klin. Wschr. 1936, 1718 - 19) durchgeführt. Diese Methode hat nach van der Waerden den Vorzug, daß sie auch im Falle kleiner Statistiken und / oder sehr kleiner Prozentzahlen ihre Richtigkeit behält."

Die Berechnung des Prozentsatzes und des mittleren Fehlers nach van der Waerden.

Ist das Ereignis E, dessen Wahrscheinlichkeit x von vornherein unbekannt ist, in n Versuchen z mal eingetreten, so werden der Mittelwert p von x und der mittlere Fehler m dieses Mittelwertes durch die Formeln

$$(1) \quad p = \frac{z + 1}{n + 2} \cdot 100\%$$

$$(2) \quad m^2 = \frac{p(100 - p)}{n + 3}$$

$$(3) \quad x = p \pm 3 m \text{ gegeben.}$$

z = Häufigkeit eines Ereignisses (z.B. Tod, hier Metastasen)

n = Zahl der Beobachtungen, hier Zahl der beobachteten Fälle

m = mittlerer Fehler

x = Wert, den man bei unbeschränkter Fortsetzung der Beobachtungen schließlich sehr genau finden würde (Wahrscheinlichkeit).

p = gemessener oder gezählter Wert, der gefundene Wert.

Was bedeutet ein mit obigen Formeln errechnetes Ergebnis? Es besagt, daß sich der wahre Wert x von dem gefundenen Wert p praktisch niemals um mehr als um den 3fachen mittleren Fehler m unterscheiden kann. Die Regel gilt, daß man 148 gegen 1 wetten kann, daß die Häufigkeit x innerhalb der Schranken von $\pm 3 m$ liegt (van der Waerden). Hiervon gibt es geringe Ausnahmen: ist z.B. z sehr klein im Vergleich zu n , so nimmt man besser $p + 3 \frac{1}{2} m$. Ist $z = 0$, so muß man $p + 4 m$ als obere Schranke wählen (vgl. auch van der Waerden). Für den Vergleich zweier Prozentzahlen gilt: Ist die Differenz $p_1 - p_2$ größer als der dreifache mittlere Fehler m dieser Differenz, so ist sie sicher reell und nicht zufällig. Der mittlere Fehler m der Differenz errechnet sich dabei nach der Formel

$$m^2 = m_1^2 + m_2^2$$
$$m^2 = \frac{p_1 (100 - p_1)}{n_1 + 3} + \frac{p_2 (100 - p_2)}{n_2 + 3} .$$

Van der Waerden geht von dem 3fachen mittleren Fehler aus. Der Zufallsbereich erscheint dadurch stark erweitert. Die 3fache mittlere Fehlergrenze ist in etwa vergleichbar mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,27%. In der modernen medizinischen Statistik ist überwiegend eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) gebräuchlich. Das entspricht ungefähr der 2fachen mittleren Fehlergrenze. Der Zufallsbereich soll nicht wie in der Berechnung von van der Waerden so stark ausgedehnt sein. In dieser Arbeit sei dann von Signifikanz gesprochen, wenn, wie allgemein üblich, p kleiner als 0,05 ist oder, wenn die Differenz der gefundenen Werte eben größer ist als der 2fache mittlere Fehler der Differenz.

Dem statistischen Verfahren von van der Waerden wurde aus folgendem Gesichtspunkt der Vorzug gegeben:

- a) es ist unter Verwendung des Rechenschiebers einfach zu handhaben. (Das einmal für den mittleren Fehler errechnete m^2 läßt sich auch für die Signifikanzberechnung von Unterschieden verwerten.)
- b) Der mittlere Fehler läßt sich auch graphisch und tabellarisch verwerten, so daß auch aus einem Schaubild und einer Tabelle der Erkenntniswert der errechneten Ergebnisse zu ersehen ist. - Durch bloßes Vergleichen der oben mit $\pm 2 m$ festgelegten Zufallsbereiche erübrigen sich vielfach unnötige Überprüfungen mit dem Vier - Feldertest oder der Chi - Quadratmethode. Dieses ist von besonderem Vorteil, wenn Erfolgswahlen vieler Behandlungsmethoden untereinander verglichen werden sollen.
- c) Die Methode behält auch im Falle kleiner Statistiken und sehr kleiner Prozentzahlen ihre Richtigkeit.

Zu 2) Die Chi - Quadratmethode.

In den statistischen Arbeiten über die Ergebnisse der Behandlungsmethoden des Mammakarzinoms findet die Chi - Quadratmethode weite Verwendung. (Angabe der Signifikanz in p - Werten) Es werden deswegen in einigen Fällen die Differenz der gefundenen Werte mit dieser Methode überprüft und als signifikant bezeichnet, wenn $p < 0,05$. Diese sowie die Methode von van der Waerden bei Zugrundelegung der 2fachen mittleren Fehlergrenze haben sich dabei stets als gleichwertig erwiesen.

Zu 3) Der Vier - Feldertest.

Im Prinzip der herkömmlichen Chi - Quadratmethode gleich ist der sog. Vier - Feldertest auf Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Behandlungsmethode. Soweit mit der Rechenmaschine gearbeitet worden ist, wurde dieser Test verwendet. (Es ergeben sich nämlich vielstellige Zahlen, die nicht mit dem Rechenschieber genau zu handhaben sind.) Das Chi - Quadrat wird dabei nach der Formel berechnet:

$$\chi^2 = \frac{n (n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21})^2}{n_{1.} \cdot n_{2.} \cdot n_{.1} \cdot n_{.2}}$$

Ein Erwartungswert wird nicht errechnet. Es gilt beim Vergleich der Erfolgszahlen zweier Behandlungsmethoden folgendes Schema:

	Symptomfrei	Mißerfolge	Insgesamt
1. Methode	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
2. Methode	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
	$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

Unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade geht man mit dem errechneten Chi - Quadratwert in eine Chi - Quadrattabelle ein. (Chi - Quadrattabellen in den Lehrbüchern der Statistik oder in dem Lehrbuch Strahlenbehandlung der Geschwülste von H. Oeser).

Statistische Methode nach Boag.

Werden die Summenprozente der Krebstodesfälle pro Jahresabschnitt in ein Wahrscheinlichkeitsnetz II (Ordinate nach dem Gaußschen Integral, Abszisse logarithmisch) eingetragen, dann entsteht eine Gerade (I. W. Boag). Dadurch ist eine statistische Methode gegeben, die Erfolgszahlen von Behandlungsmethoden vorteilhaft zu vergleichen. Gerade und deren Anstieg lassen sich mit einem Blick erfassen und auch verlängern. Das erlaubt, prognostische Schlüsse über die Beobachtungszeit hinaus zu ziehen.

Das Verhalten der Überlebenszeiten unter dem Einfluß der Behandlungsmethoden ist in der quantitativen Untersuchung von Oeser und Albrecht für die Behandlungsmethoden Operation, Nach- und Vorbestrahlung, deren Kombination und für die pri-

märe Bestrahlung unter Verwendung der Methode Boag untersucht worden. Die Bedeutung der Felder- und Dosiswahl in der Gruppe der Nachbestrahlung ist noch nicht analysiert. Dieses soll hier nachgeholt werden, da das Auftreten von Fernmetastasen nach Anwendung der verschiedenen Bestrahlungstechniken in Beziehung gesetzt werden kann zu den Absterberaten.

IV. E r g e b n i s s e .

1. Vorbemerkungen:

Der Nachweis der Vergleichbarkeit zweier Patientengruppen ist wohl die schwierigste und heikelste Aufgabe jeder medizinisch statistischen Untersuchung. McWhirter schiebt einen Teil der augenblicklichen weitverbreiteten Unsicherheit in der Bewertung der Therapiearten auf falsche Folgerungen aus unzulässigen Vergleichen. Eine Möglichkeit, die Vergleichbarkeit zweier Patientinnengruppen überprüfen zu können, hat ursprünglich die Einführung der Stadieneinteilung bringen sollen. Ihr Wert kann nicht bestritten werden, auch deswegen nicht, weil zwei Behandlungsmethoden im ersten Stadium angewandt von gleichem Wert, in einem höheren die eine der anderen überlegen sein kann. Mit der Stadieneinteilung sind aber auch neue Schwierigkeiten gegeben. Genannt seien beispielsweise Unterschiede in der Interpretation ihrer Definitionen und Variationen in der Untersuchungstechnik. Selbst wenn pathologische Kriterien aus dem Operationsgut herangezogen werden, besteht die Gefahr der falschen Eingliederung. Die Zahl der befallenen Lymphknoten variiert mit der Sorgfalt der pathologischen Prüfung (McWhirter u.a.). Diese Schwierigkeiten haben manche Autoren veranlaßt, die Einteilung in 4 Stadien wieder zu verlassen und nur noch operable und inoperable oder Früh- und Spätfälle zu unterscheiden. Die Zahl der Schwierigkeiten wird hierdurch vermindert. Die Ungenauigkeit besteht weiter, denn die Operabilität ist z.T. ein subjektives Kriterium und mag vom chirurgischen Temperament mitbestimmt sein. Diese Gründe sowie die vielfach unsicheren Angaben aus den vorhandenen Unterlagen (vgl. Kapitel Krankengut) haben mit dazu beigetragen, innerhalb der Patientengruppen auf eine Berücksichtigung der Stadien zu verzichten. Die Beurteilung der Ergebnisse ist hierdurch nicht erleichtert. Es wird, soweit keine Anhaltspunkte dagegen sprechen (vgl. Gruppe Operation und Vorbestrahlung), die Vergleichbarkeit der Patientengruppen vorausgesetzt, und es werden die Unterschiede in

der Häufigkeit der Metastasen und Rezidive auf Signifikanz geprüft (bezügl. Zufallsbereich vgl. Kapitel statistische Methode). Signifikanz eines Unterschiedes besagt, daß der Unterschied nicht zufällig ist, sondern durch die besonderen Behandlungsmethoden hervorgerufen. Aus dem oben gesagten geht aber hervor, daß grundsätzlich ein Unterschied der Ergebnisse auch durch eine unterschiedliche Zusammensetzung der verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich der biologischen Wertigkeit der Tumore und der Stadienverteilung hervorgerufen sein kann. Es ist notwendig, dieses immer im folgenden zu bedenken, auch wenn diese Möglichkeit nicht im einzelnen stets betont wird. *)

2. Die Gruppe Vorbestrahlung und Operation.

Die verminderte Häufigkeit des Auftretens der Lokalrezidive, der Fernmetastasen, der Metastasen im Lymphabfluß sowie der kontralateralen Metastasen ist auffallend (vgl. Tabellen und Schaubild). Aus diesem günstigeren Bild ist aber auf eine bessere Wirksamkeit der Operation in Verbindung mit der Vorbestrahlung nicht zu schließen. Es handelt sich in dieser Gruppe um ein günstiger zusammengesetztes Patientengut, so daß ein Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden nicht möglich ist. Die bessere Zusammensetzung kommt dadurch zustande, daß in dieser Gruppe Patientinnen enthalten sind, die ursprünglich für die Vor- und Nachbestrahlung vorgesehen gewesen sind. Auf die Nachbestrahlung ist bei diesen Patientinnen verzichtet worden, weil in ihrem Operationsgut wegen der vorhergegangenen Vorbestrahlung kein Tumor mehr hat nachgewiesen werden können. Da es sich ohnehin um eine kleine Gruppe handelt, hat sich der Zustrom somit besser gelagerter Fälle auf die Resultate auswirken können. Aus diesem Grunde ist auch jede Signifikanzberechnung von Unterschieden gegenüber anderen Gruppen unterblieben.

*) Soweit Hinweise dafür bestehen, daß ein Vergleich nicht möglich ist, weil Gruppen unterschiedlich zusammengestellt sind, wird von vornherein auf eine Berechnung der Signifikanz verzichtet.

Eine gute Wirksamkeit der Vorbestrahlung hat man sich lange Zeit versprochen. Für ihren Wert als Beweis sind immer wieder die Arbeiten von Berven, Kohler und Wanke als maßgebend angesehen worden (Gummel, Widow und Huber). Diese Autoren sehen aber einen unzulässigen Vergleich als erwiesen an. Die zum Vergleich herangezogenen Ergebnisse in bezug auf Überlebenszeit und Rezidivhäufigkeit hatten bei den lediglich chirurgisch behandelten Patienten Jahrzehnte zurückgelegen. Zwischen den Jahren 1920 bis 1931 habe sich aber die Zahl der primär operablen Tumore nach Adair, Memorial Hospital, New York, von 23% auf 80% verschoben. Die günstigeren Resultate führen Gummel, Widow und Huber deshalb auf eine bessere Zusammensetzung der Gruppe der vorbestrahlten Patienten zurück. Für eine Wirkungslosigkeit der Vorbestrahlung auf die Überlebenszeiten sprechen auch die Arbeiten von Benninghoff und Tsien (vgl. Teil II) oder von Borgström und Lindgren.

3. Die Gruppe der Vor- und Nachbestrahlten.

a) Metastasen im Lymphabflußgebiet, Fernmetastasen, kontralaterale Metastasen.

Die Häufigkeit der Metastasen im Lymphabfluß und der kontralateralen Metastasen ist im Vergleich mit der der ausschließlich operierten Gruppe nicht verändert. Das Auftreten der Fernmetastasen erscheint vermindert. Der Unterschied der gefundenen Werte ist jedoch nicht signifikant. (Ihre Differenz ist nach der Methode von van der Waerden gerade größer als das anderthalbfache des einfachen mittleren Fehlers dieser Differenz. Im Falle der Signifikanz (vgl. Kap. statistische Methode) müßte die Differenz der gefundenen Werte größer als der 2fache mittlere Fehler der Differenz sein. Wegen des Fehlens der Signifikanz ist somit der Unterschied als zufällig anzusehen.

Lindgren und Borgström konnten dementsprechend in ihrem Patientengut keinen Einfluß der Vorbestrahlung und Nachbestrahlung auf die Überlebensraten feststellen. Gleiche Ergebnisse gehen auch aus der Arbeit von Benninghoff und Tsien hervor.

b) Im Narbengebiet an der Brustwand erscheint die Häufigkeit des Rezidivs unter dem Einfluß der Vor- und Nachbestrahlung auffallend vermindert. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,05$; der Unterschied der gefundenen Werte

$p_1 - p_2$ ist 2,4 mal größer als der einfache mittlere Fehler der Differenz). Damit kann die Verminderung der Lokalrezidive als beweisend für eine Wirksamkeit der Vor- und Nachbestrahlung an der Brustwand im Bereich der Narbe angesehen werden (vgl. jedoch auch: Vorbemerkungen zu den Ergebnissen.).

4. Die Gruppe der Nachbestrahlten.

Ein Vergleich der Gesamtgruppe der nachbestrahlten Patientinnen mit der der nicht bestrahlten, lediglich operierten Patientinnen bezüglich der Häufigkeit der Metastasen (Fernmetastasen, Metastasen im Lymphabfluß und kontralateralen Metastasen) und der Lokalrezidive ergibt keinen signifikanten Unterschied. Die Lokalrezidive in der nachbestrahlten Gruppe erscheinen jedoch vermindert. Wegen Fehlens der Signifikanz ist die Verminderung der lokalen Rezidive durch die Nachbestrahlung nicht beweisbar. (Der Unterschied der Häufigkeit der lokalen Rezidive ($p_1 - p_2$) ist ungefähr 1,5 x größer als der einfache mittlere Fehler der Differenz.)

5. Vergleich der Bestrahlungstechniken.

a) Der Einfluß der Nachbestrahlungstechnik im Bereich der Fernmetastasen und der kontralateralen Metastasen.

Die Häufigkeit der Fernmetastasen und der kontralateralen Metastasen erscheint durch die Bestrahlungstechnik unbeeinflusst. Die relativ höhere Häufigkeit der Fernmetastasen in der Gruppe VIII (Axilla + supraclavicular > 2500 R, 45 Fälle) fällt zwar auf, ist aber ohne Bedeutung, da der zweifache mittlere Fehler $\pm 13,8$ beträgt. Ein Vergleich dieser Gruppe mit der Gruppe III (Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung) ergibt jedoch einen signifikanten Unterschied der Häufigkeit der Fernmetastasen. (Gruppe Vorbestrahlung + Operation vgl. daselbst!) Es ist der einzige signifikante Unterschied im Bereich der Fernmetastasen überhaupt. Da es sich um einen Vergleich zweier relativ stark bestrahlter Gruppen handelt, ist dieser Unterschied nicht zu deuten und eigentlich nur auf eine schlechtere

Zusammensetzung der Gruppe VIII (Axilla und supraclavicular > 2500 R) zurückzuführen. Dafür spricht, daß die Metastasenhäufigkeit in dem Vergleich der Bestrahlungstechniken (vgl. Schaubild Fernmetastasen) mit Ausnahme dieser Gruppe eher auffallend gleich ist. Auch die am stärksten nachbestrahlte Gruppe VI (Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R, 75 Fälle) zeigt etwa die gleiche Metastasenhäufigkeit wie weniger nachbestrahlte Gruppen.

b) Der Einfluß der Nachbestrahlungstechnik an der Brustwand im Bereich der Narbe.

Die Häufigkeit der Lokalrezidive in den einzelnen Patientinnengruppen ist unterschiedlich. Das Auftreten der Rezidive erscheint am stärksten vermindert in der Gruppe, die hinsichtlich der Felderzahl und Dosis am intensivsten bestrahlt worden ist (Gruppe Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R). Dagegen erscheint am höchsten die Rezidivhäufigkeit an der Brustwand in der Patientinnengruppe, die am geringsten und zwar nur axillär bestrahlt worden ist. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist signifikant ($p < 0,02$; der Unterschied der Häufigkeiten ist etwa das 2,4fache des einfachen mittleren Fehlers der Differenz). Werden die beiden der Dosis nach am stärksten bestrahlten Patientinnengruppen*) zu einer Gruppe zusammengefaßt und der lediglich axillär bestrahlten Gruppe (Gruppe IX) gegenübergestellt, so ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Rezidivhäufigkeit ($p < 0,05$; der Unterschied der Rezidivhäufigkeiten ist gerade das doppelte des einfachen mittleren Fehlers der Differenz). Da der Teil der axillär bestrahlten Patientinnen, die mit stärkeren Dosen als 2500 R bestrahlt worden sind, nur 14 Kranke umfaßt, muß mit diesen ein Vergleich unterbleiben. Die gefundene signifikante Verminderung der Rezidivhäufigkeit

*) (Gruppe VI Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R und Gruppe VIII Axilla + supraclav. > 2500 R)

im Bereich der Narbe spricht für eine Wirksamkeit der Bestrahlung und eine Abhängigkeit des Einflusses auf das Lokalrezidiv von der Zahl der bestrahlten Felder (= Radikalität) und der Stärke der angewandten Dosis. Es gilt jedoch auch grundsätzlich das in den Vorbemerkungen zu den Ergebnissen gesagte.

c) Der Einfluß der Bestrahlungstechnik im Lymphabfluß.

Die Metastasierung im Lymphabfluß bei den mittels verschiedener Techniken nachbestrahlten Patientinnen ist schwierig zu deuten, wenn die Häufigkeit der Metastasen verglichen werden soll mit der der lediglich operierten Gruppe. Es findet sich dann eine teils höhere und teils geringere Häufigkeit der Rezidive bei den bestrahlten Patientinnen. Die Differenzen betragen aber weder nach oben noch nach unten kaum mehr als das 1,5fache des mittleren Fehlers ihrer Differenzen. Wegen des Fehlens der Signifikanz erübrigt sich eine Deutung dieses Verhaltens. Ein Hinweis aber ist angebracht auf die Parallelität der Säulenbilder der Lokalrezidive und der Metastasen im Lymphabfluß vom 2. - 5. Jahr (vgl. Abb. 3, Schaubilder: Lokalrezidive und Metastasen im Lymphabfluß). Die Gleichheit der Säulenbilder ist auffallend, so als wenn die Bestrahlungstechniken an der Brustwand den gleichen Effekt auch im Lymphabfluß hätten. Der Unterschied in der Häufigkeit der Metastasen zwischen der Gruppe IX (Axilla, 44 Fälle) und der Gruppe VI (Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R, 75 Fälle) ist wiederum signifikant ($p < 0,05$; der Unterschied ist das 2,2fache des einfachen mittleren Fehlers der Differenz). Wenn man die Metastasierung bei den lediglich operierten Patientinnen nicht berücksichtigt, würde dieser Unterschied im Gebiet des Lymphabflusses für eine bessere Wirksamkeit einer nach Felderzahl und Dosis ausgiebigeren Bestrahlung sprechen. Die Schwierigkeit der Deutung liegt nun darin, daß die Häufigkeit der Metastasen im Lymphabfluß bei den nicht bestrahlten lediglich operierten Patientinnen auffallend größer (einfach-

cher mittlerer Fehler der Differenz) ist als die in der stärker bestrahlten Gruppe und ebenso auffallend geringer (1,5facher mittlerer Fehler der Differenz) ist als in der weniger bestrahlten Gruppe (vgl. Abbildungen 2 und 3, Metastasen und Lymphabfluß). Es ist jedoch zu bedenken, daß die berechneten Häufigkeiten der Metastasen, auch die der chirurgisch behandelten Patientinnen, eine beträchtliche Schwankung haben. Die Parallelität des Verhaltens der Metastasen im Lymphabfluß und der Lokalrezidive nach der Anwendung der verschiedenen Bestrahlungstechniken sowie auch der signifikante Unterschied der Metastasierung zwischen der am stärksten und am geringsten bestrahlten Gruppen mögen für eine Wirksamkeit einer ausgiebigen Bestrahlung im Lymphabfluß sprechen. Es ist jedoch auch an das in der Vorbemerkung zu den Ergebnissen gesagte zu erinnern.

R ü c k b l i c k .

Fernmetastasen.

An Hand der hier vorliegenden Untersuchung erscheinen die Fernmetastasen des Mammakarzinoms durch die hier verglichenen Behandlungsmethoden und Bestrahlungstechniken nicht beeinflusbar. Es fehlen beweisende signifikante Unterschiede. Dieses Ergebnis entspricht dem der quantitativen Analyse von Oeser und Albrecht, der zufolge die Überlebensraten nach Anwendung verschiedener Behandlungsmethoden nicht signifikant voneinander abweichen. Ebenso sind bei dem Vergleich der Bestrahlungstechniken signifikante Unterschiede zwischen den Überlebensraten nicht feststellbar.*) (Vgl. auch z.B. Benninghoff und Tsien, Smithers und Shimkin, Teil II.)

Die Frage, ob es vielleicht grundsätzlich doch möglich sein sollte, mittels noch radikalerer Methoden, die Metastasierungshäufigkeit zumindest bei einem Teil der Patientinnen zu mindern, kann mit obigem Ergebnis nicht ausreichend beantwortet werden.

- 1) Die in der vorliegenden Arbeit verglichenen Gruppen umfassen alle Stadien. Die höheren Stadien müssen sich dabei als nivellierende Faktoren auswirken. Unsere Behandlungsmethoden, die sämtlich lokal angreifen, können nur Patientinnen heilen, deren Krankheit noch nicht generalisiert ist.
- 2) Den Behandlungsmethoden mangelt es an wirkliche Radikalität; es ist notwendig, daß der gesamte Lymphabfluß in die lokale Therapie eingeschlossen wird. (Vgl. die Arbeiten über die Metastasierung im Lymphabfluß von Handley und Thackray, Urban und auch die Kritik McWhirters zu den Ergebnissen von Paterson und Russell; siehe Literaturteil.)

*) In der quantitativen Analyse von Oeser und Albrecht sind die Bestrahlungstechniken bzgl. ihrer Wirkung auf die Überlebensraten nicht untereinander verglichen worden. Dieses habe ich als Ergänzung dieser Arbeit nachgeholt. (Vgl. Abb. 4 Diagramme nach Boag und die Tabellen auf Seite 41 und 42.)

Kontralaterale Metastasen.

Die kontralateralen Metastasen erscheinen in dem hier vorliegenden Patientengut durch die zusätzliche Bestrahlung unbeeinflusst. Die Häufigkeit beträgt 12 % (585 Fälle).

Turner-Warwick hat mit seinen intravitalen Injektionsmethoden unter normalen Verhältnissen keinen signifikanten Lymphabfluß zur kontralateralen Axilla oder zu der kontralateralen parasternalen Lymphknotenkette feststellen können. Die kontralateralen Metastasen seien nicht selten zu sehen in Spätfällen und dann, wenn der ipsilaterale Lymphabfluß erschwert ist durch Operation oder Bestrahlung.

Lokale Rezidive.

Die Häufigkeit der lokalen Rezidive erscheint beeinflusbar durch die Bestrahlung.

- 1) Vergleich der bestrahlten Patienten mit nicht bestrahlten.
 - a) Eine Zusammenfassung aller bestrahlten Patientinnen (der vorbestrahlten, der vor- und nachbestrahlten und der nachbestrahlten) zu einer Gruppe und ein Vergleich dieser mit der nicht bestrahlten, nur operativ behandelten Gruppe (Gruppe I) ergibt eine deutlich verminderte Rezidivhäufigkeit. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,05$).
 - b) Ein Vergleich der Gruppe VI (Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R)⁺) mit der nicht bestrahlten ergibt eine signifikant verminderte Rezidivhäufigkeit nach Anwendung der Bestrahlung.
 - c) Die Häufigkeit der Lokalrezidive bei den vor- und nachbestrahlten Patientinnen ist ebenfalls signifikant vermindert.
- 2) Vergleich innerhalb der Nachbestrahlten-Gruppe unter Berücksichtigung der Bestrahlungstechniken.

⁺) Die Gruppe VI enthält die bzgl. Dosis und Felderzahl am stärksten bestrahlten Patientinnen.

- a) Es hat sich gezeigt, daß die Rezidivhäufigkeit bei den am stärksten bestrahlten Patientinnen am geringsten ist. Der Unterschied zwischen der Gruppe VI (Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R) und der Gruppe IX (Axilla) ist signifikant ($p < 0,05$).
- b) Auch die Zusammenfassung dieser stark bestrahlten Gruppe VI mit einer anderen stark bestrahlten (Gruppe VIII, Axilla + supraclav. > 2500 R) zu einer Gruppe und der Vergleich dieser mit der nur axillär bestrahlten Gruppe IX ergibt ebenfalls eine signifikante Verminderung der Rezidivhäufigkeit an der Brustwand.

Kaae und Johansen veröffentlichten 1959 die Ergebnisse eines klinischen Versuchs. Es werden 2 Patientinnengruppen gebildet, die mit weitgehender Sicherheit vergleichbar sind. Bei ihrer ersten Audienz erhalten die Patientinnen eine Nummer. Je nachdem sie eine gerade oder ungerade Zahl erhalten haben, werden sie der einen oder der anderen Behandlung zugeführt. Beide Methoden sind radikal und berücksichtigen den gesamten Lymphabfluß. In der einen Gruppe sind die Patientinnen durch eine einfache Mastektomie mit postoperativer Bestrahlung nach McWhirter behandelt worden; in der anderen Gruppe rein chirurgisch nach der Methode von Dahl - Iverson. Bei dieser erweiterten radikalen Mastektomie sind auch die Lymphknoten der supraclaviculären Region und der Intercostalräume 2 - 4 ausgeräumt worden. Bezüglich des örtlichen Rückfalls konnte bei beiden Patientinnengruppen kein Unterschied in der Häufigkeit festgestellt werden. (10 % bzw. 11 % bei 59 bzw. 61 Fällen). Eine gleich weitgehend radikale Behandlung hat hiernach eine gleiche Häufigkeit bzw. Verminderung des Lokalrezidivs zur Folge. Nach den hier vorliegenden Untersuchungen erscheint die Minderung des Lokalrezidivs dosisabhängig zu sein und darüber hinaus aber auch gebunden an eine Erweiterung d.h. örtliche Ausweitung der lokalen Behandlung durch die Bestrahlung auf Felder, die in die chirurgische Behandlung nicht eingeschlossen sind.

Metastasen im Lymphabfluß.

Die Metastasierung im Lymphabfluß in den untersuchten Patientinnengruppen ist schwierig zu deuten; es sei hier auf die einzelnen Abschnitte der Ergebnisse der Behandlungsmethoden verwiesen.

Mamma-Carcinom

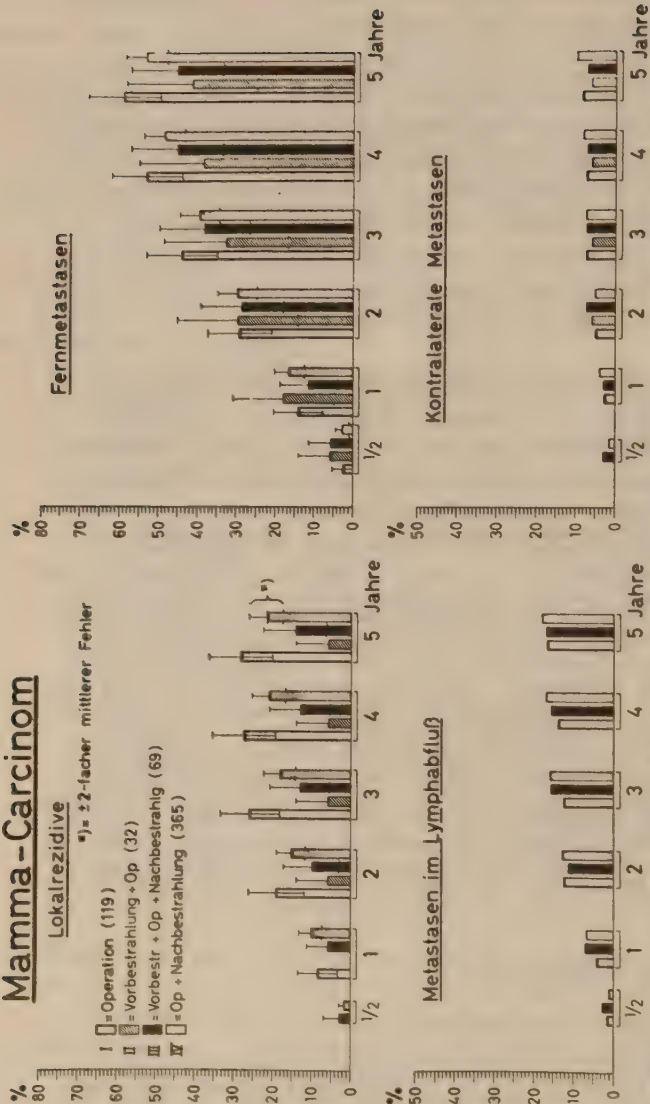
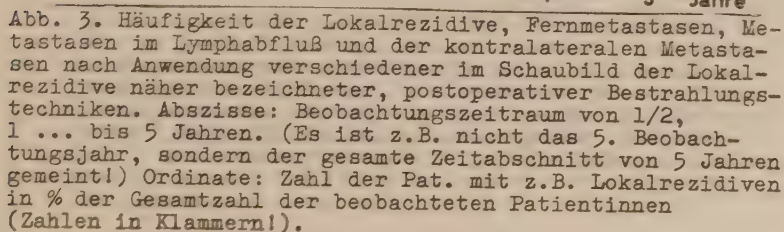


Abb. 2. Häufigkeit der Lokalrezidive, Fernmetastasen, Metastasen im Lymphabfluß und der kontralateralen Metastasen nach Anwendung der im Schaubild der Lokalrezidive näher bezeichneten Behandlungsmethoden. Abzisse: Beobachtungszeitraum von 1/2, 1... bis 5 Jahren. (Es ist z.B. nicht das 5. Beobachtungsjahr, sondern der ganze Zeitabschnitt von 5 Jahren gemeint!) Ordinate: Zahl der Patientinnen z.B. mit Lokalrezidiven in % der Gesamtzahl der beobachteten Patientinnen (Zahlen in Klammern!).



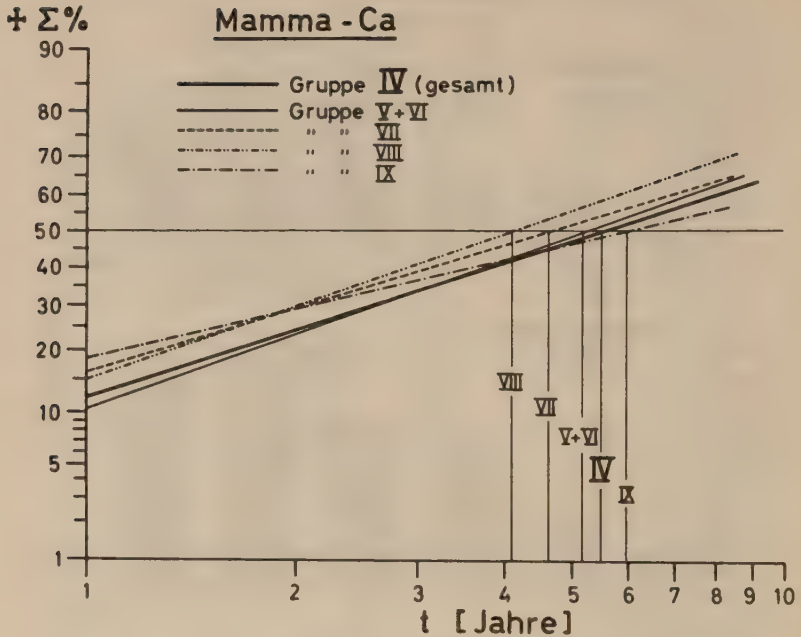


Abb. 4

Verhalten der Überlebensraten unter dem Einfluß verschiedener Bestrahlungstechniken der Nachbestrahlung. Vgl. Teil III b: Statistische Methode nach Boag und hierzu die Tabellen im Tabellenteil.

Erläuterung:

- Gruppe IV = Gesamtgruppe der operierten und nachbestrahlten Patientinnen (371) *)
 Gruppe V = Axilla + supraclav. + lokal (220) *)
 Gruppe VI = Axilla + supraclav. + lokal > 2500 R (81) *)
 Gruppe VII = Axilla + supraclav. (77) *)
 Gruppe VIII = Axilla + supraclav. > 2500 R (52) *)
 Gruppe IX = Axilla (45) *)
 Die Gruppen V - IX sind Untergruppen der Gruppe IV mit Patientenzahlen von > 30.

*) Da im Gegensatz zur qualitativen Analyse auch intercurrent und unbekannt verstorbene Patientinnen berücksichtigt wurden, sind die Patientinnengruppen IV - IX hier umfangreicher. Vgl. hierzu S. 11 und 12 und die Legende zur Tabelle auf Seite 41.

Erläuterungen zu den Tabellen.

- I. Tabellen auf den Seiten 34 - 38 = Tabellen zu den Abbildungen 2 und 3
- II. Tabelle (über 2 Seiten gehend) auf Seite 39 und 40 = tabellarische Zusammenfassung der Tabellen zu I (Seite 34 - 38). Es werden in dieser Tabelle die Rezidive und Metastasen der einzelnen Patientinnengruppen nach 5 Jahren in Zahlen und Prozentsätzen gegenübergestellt.
- III. Tabelle der Absterberaten und Tabellen zur Darstellungsmethode nach Boag. Diese Zahlen sind eine Ergänzung zur qualitativen Analyse der hier vorliegenden Arbeit. Vgl. hierzu Seite 18 und 19 (Text im kleinen Zeilenabstand).

=====

In den Tabellen auf Seite 34 - 38 bedeuten:

- t = Beobachtungszeitraum von 1/2, 1 ... bis 5 Jahren. Es ist z.B. nicht das 5. Beobachtungsjahr, sondern der gesamte Zeitabschnitt von 5 Jahren gemeint.
- Z = Zahl der Patientinnen, die z.B. mit Metastasen im Lymphabfluß oder z.B. mit Fernmetastasen beobachtet worden sind. Die Patientinnenzahlen beziehen sich jeweils auf den gesamten Beobachtungsraum von 5, 4, 3 usw. Jahren und nicht etwa auf das 5., 4. oder 3. usw. Beobachtungsjahr.
- p = Zahl der z.B. mit Lokalrezidiven beobachteten Patientinnen in Prozent der Gesamtzahl der beobachteten Patientinnen (Zahl in Klammern). Berechnung nach der Methode von van der Waerden.⁺)
- m = einfacher mittlerer Fehler, Berechnung nach der Methode von van der Waerden.

⁺) Anmerkung: Wenn in einzelnen Patientinnengruppen in den kleineren Beobachtungszeiträumen von 1/2 oder 1 Jahr keine Patientinnen z.B. mit Rezidiven beobachtet worden sind, dann sind in den Abbildungen keine %-Säulen eingetragen, obgleich in der Berechnung nach der Methode von van der Waerden stets dann auch ein p - Wert 0 gefunden wird. Dieser sei in diesen Fällen aus den Tabellen ersichtlich.

Tabellen zu Abb. 2

I. Operation (119)

t	Lokalrezidive			M.i.Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. N.		
	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>
1/2	-	0,8	0,8	1	1,7	1,2	2	2,5	1,4	-	0,8	0,8
1	9	8,3	2,6	4	4,1	1,8	16	14,1	3,1	2	2,5	1,4
2	22	19,0	3,6	14	12,4	3,0	34	28,9	4,1	5	5,0	2,0
3	30	25,6	4,0	14	12,4	3,0	52	43,8	4,5	8	7,4	2,4
4	32	27,3	4,0	16	14,1	3,1	63	52,9	5,0	8	7,4	2,4
5	33	28,1	4,1	19	16,5	3,4	70	58,7	4,5	9	8,3	2,5

1
3
1

II. Vorbestrahlung u. Operation (32)

t	Lokalrezidive			M.i.Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. N.		
	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>	Z	p	<u>±m</u>
1/2	-	2,9	2,9	-	2,9	2,9	1	5,9	4,0	-	2,9	2,9
1	-	2,9	2,9	-	2,9	2,9	5	17,7	6,5	-	2,9	2,9
2	1	5,9	4,0	-	2,9	2,9	9	29,4	7,7	1	5,9	4,0
3	1	5,9	4,0	-	2,9	2,9	10	32,4	7,9	1	5,9	4,0
4	1	5,9	4,0	-	2,9	2,9	12	38,1	8,2	1	5,9	4,0
5	1	5,9	4,0	-	2,9	2,9	13	41,2	8,3	1	5,9	4,0

Tabellen zu Abb. 2

III. Vorbestrahlung u. Operation u. Nachbestrahlung (69)

t	Lokalrezidive			M.i.Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.	
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p
1/2	1	2,8	1,9	1	2,8	1,9	3	5,6	2,7	1	2,8
1	3	5,6	2,7	4	7,0	3,0	7	11,3	3,7	1	2,8
2	6	9,9	3,5	7	11,3	3,7	19	28,2	5,3	4	7,0
3	8	12,7	3,9	10	15,5	4,3	26	38,0	5,7	4	7,0
4	8	12,7	3,9	10	15,5	4,3	31	45,0	5,9	4	7,0
5	9	14,1	4,1	11	16,9	4,4	31	45,0	5,9	4	7,0

IV. Operation u. Nachbestrahlung (365)

t	Lokalrezidive			M.i.Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.	
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p
1/2	5	1,6	0,7	3	1,1	0,5	9	2,7	0,8	4	1,4
1	35	9,8	1,6	24	6,8	1,3	59	16,3	1,9	13	3,8
2	54	15,0	1,9	46	12,8	1,7	107	29,4	2,4	17	4,9
3	65	18,0	2,0	57	15,8	1,9	143	39,2	2,5	25	7,1
4	75	20,7	2,1	61	16,9	2,0	176	48,2	2,6	28	7,9
5	77	21,3	2,1	65	18,0	2,0	193	52,9	2,6	35	9,8

Tabellen zu Abb. 3

V. Axilla u. supraclav. u. lokal (212)

t	Lokalrezidive			M.i. Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.		
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$
1/2	3	1,9	0,9	1	0,9	0,7	4	2,3	1,0	3	1,9	0,9
1	22	10,7	2,1	12	6,1	1,6	36	17,3	2,7	8	4,2	1,4
2	29	14,0	2,4	22	10,7	2,1	63	29,9	3,1	12	6,1	1,6
3	36	17,3	2,7	27	13,1	2,3	85	40,2	3,4	17	8,4	1,9
4	43	20,6	2,8	29	14,0	2,4	107	50,5	3,4	18	8,9	1,9
5	44	21,0	2,8	33	15,9	2,5	117	55,2	3,4	21	10,3	2,1

VI. Axilla u. supraclav. u. lokal ≥ 2500 R (75)

t	Lokalrezidive			M.i. Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.		
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$
1/2	-	1,3	1,3	-	1,3	1,3	2	3,9	2,2	1	2,6	1,8
1	4	6,5	2,8	3	5,2	2,5	11	15,6	4,1	2	3,9	2,2
2	5	7,8	3,0	5	7,8	3,0	24	32,5	5,3	3	5,2	2,5
3	6	9,1	3,3	6	9,1	3,0	30	40,3	5,6	4	6,5	2,8
4	8	11,7	3,6	7	10,4	3,5	39	52,0	5,7	4	6,5	2,8
5	8	11,7	3,6	8	11,7	3,6	42	56,0	5,6	4	6,5	2,8

Tabellen zu Abb. 3

VII. Axilla u. supraclav. (67)

t	Lokalrezidive			M.i. Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.		
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$
1/2	1	2,9	2,0	1	2,9	2,0	3	5,8	2,8	-	1,5	1,5
1	5	8,7	3,4	7	11,6	3,8	11	17,4	4,5	-	1,5	1,5
2	9	14,5	4,2	10	15,9	4,4	22	33,2	5,6	-	1,5	1,5
3	10	15,9	4,4	12	18,8	4,7	26	39,1	5,8	2	4,4	2,4
4	12	18,8	4,7	12	18,8	4,7	33	49,3	6,0	2	4,4	2,4
5	13	20,3	4,8	12	18,8	4,7	36	53,6	6,0	4	7,2	3,1

VIII. Axilla u. supraclav. > 2500 R (45)

t	Lokalrezidive			M.i. Lymphabfluß			Fernmetastasen			Kontralat. M.		
	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$
1/2	1	4,3	2,9	1	4,3	2,9	2	6,4	3,5	-	2,1	2,4
1	4	10,6	4,4	6	14,9	5,2	7	17,0	5,4	-	2,1	2,4
2	8	19,2	5,7	9	21,3	5,9	16	36,2	6,9	-	2,1	2,4
3	9	21,3	5,9	11	25,6	6,3	20	44,7	7,2	2	6,4	3,5
4	9	21,3	5,9	11	25,6	6,3	27	59,5	7,1	2	6,4	3,5
5	10	23,4	6,1	11	25,6	6,3	29	63,8	6,9	3	8,5	4,0

Tabellen zu Abb. 3

IX. Axilla (44)

Lokalrezidive				M.i.Lymphabfluß				Fernmetastasen				Kontralat. M.			
t	Z	p	$\pm m$	Z	p	$\pm m$		Z	p	$\pm m$		Z	p	$\pm m$	
1/2	1	4,3	3,0	1	4,3	3,0		-	2,2	2,1		1	4,3	3,0	
1	5	13,0	4,9	4	10,9	4,6		7	17,4	5,5		2	6,5	3,6	
2	11	26,1	6,4	9	21,8	6,0		13	30,4	6,7		2	6,5	3,6	
3	13	30,4	6,7	11	26,1	6,4		20	45,6	7,3		3	8,7	4,1	
4	13	30,4	6,7	12	28,2	6,6		22	50,0	7,3		4	10,9	4,6	
5	13	30,4	6,7	12	28,2	6,6		23	52,2	7,3		5	13,0	4,9	

Rezidive und Metastasen in Zahlen und Prozen-
Gruppe Lokalrezidive

		Z	%	± 1m
I.	Operation (119)	33	28,1	4,1
II.	Vorbestrahlung u. Operation (32)	1	5,9	4,0
III.	Vorbestrahlung u. Operation u. Nachbestrahlung (69)	9	14,1	4,1
IV.	Operation u. Nachbestrahlung (365)	77	21,3	2,1
V.	Axilla u. supraclav. u. lokal (212)	44	21,0	2,8
VI.	Axilla u. supraclav. u. lokal >2500 R (75)	8	11,7	3,6
VII.	Axilla u. supraclav. (67)	13	20,3	4,8
VIII.	Axilla u. supraclav. >2500 R (45)	10	23,4	6,1
IX.	Axilla (44)	13	30,4	6,7
X.	Axilla u. supraclav. u. lokal >2500 R (13) *)	1	13,3	8,5
XI.	Axilla u. supraclav. >2500 R (20) *)	3	18,2	8,1

I - IV Hauptgruppen

V - IX Nachbestrahlung (Untergruppen)

X + XI Nachbestrahlung (Untergruppen) (<30 Pat.)

ten nach 5 Jahren (= Auszug aus Tab. I - IX)

Metastasen im Lymphabfluß			Fernmetastasen			kontralat. Metastasen		
Z	%	± lm	Z	%	± lm	Z	%	± lm
19	16,5	3,4	70	58,7	4,5	9	8,3	2,6
0	2,9	2,9	13	41,2	8,3	1	5,9	4,0
11	16,9	4,4	31	45,0	5,9	4	7,0	3,0
65	18,0	2,0	193	52,9	2,6	35	9,8	1,6
33	15,9	2,5	117	55,2	3,4	21	10,3	2,1
8	11,7	3,6	42	56,0	5,6	4	6,5	2,8
12	18,8	4,7	36	53,6	6,0	4	7,2	3,1
11	25,6	6,3	29	63,8	6,9	3	8,5	4,0
12	28,2	6,6	23	52,2	7,3	5	13,0	4,9
2	20,0	10,0	5	40,0	12,2	1	13,3	8,5
1	9,1	6,0	6	31,8	9,7	1	9,1	6,0

*) Wegen der geringen Patientenzahl sind diese beiden Gruppen (X u. XI) nicht mit anderen verglichen worden.
Z = Zahl der Pat. z.B. mit einem Lokalrezidiv nach 5 Jahren

A b s t e r b e r a t e n .

- Ergänzung zu: Wert und Ergebnisse der zusätzlichen Strahlenanwendung bei chirurgisch behandeltem Mammakarzinom in Fortschr. Röntgenstr. (Stuttgart) 101, 410-415 (1964). - Berücksichtigung der Technik der Nachbestrahlung.

Gruppe	Patientenzahl inclusive intercurrent + u. unbekannt +	Zahl der Verstor- benen z	p ± lm
IV. Op + Nachbestrah- lung	371*)	175	47,1 ± 2,5
V. Nachbestrahlung Axilla + supra- clav. + lokal	220	107	48,6 ± 3,3
VI. Nachbestrahlung Axilla + supra- clav. + lokal > 2500 R	81	40	49,4 ± 5,4
VII. Nachbestrahlung Axilla + supra- clav.	77	37	48,0 ± 5,6
VIII. Nachbestrahlung Axilla + supra- clav. > 2500 R	52	28	53,6 ± 6,7
IX. Nachbestrahlung Axilla	45	21	46,8 ± 7,2

z = Zahl der Verstorbenen nach 5 Jahren
Berechnung des mittleren Fehlers nach van der Waerden

*) Hierin sind nicht enthalten eine Gruppe von 12 Patientinnen, bei denen lediglich die Region der amputierten Mamma nachbestrahlt worden ist, und eine Gruppe von 6 weiteren Patientinnen, bei denen für die Beantwortung der in dieser Arbeit vorliegenden Fragestellungen zu ungenaue Angaben vorliegen. Somit sind hier lediglich 371 Patientinnen berücksichtigt statt 389 Patientinnen in der Arbeit von Oeser und Albrecht (vgl. oben). - Da hier auch intercurrent und unbekannt Verstorbene berücksichtigt sind, ist die Gruppe IV mit ihren Untergruppen V - IX hier umfangreicher als bei der qualitativen Analyse. (Begründung des Ausschlusses dieser Pat. aus der qualitativen Analyse vgl. Teil III auf S. 11 und 12.)

Tabellen zur Darstellungsmethode nach Boag

Vgl. Legende zur Tabelle auf Seite 41

(Tabelle: Absterberaten)

IV. Gesamt - Boag 371 Fälle		
z	s	S %
30	30	8,0
61	91	24,5
42	133	35,8
26	159	42,8
16	175	47,1

V. Axilla + supraclav. + lokal 220 Fälle		
z	s	S %
17	17	7,5
35	52	23,4
24	76	34,3
20	96	43,4
11	107	48,4

VI. Axilla + supraclav. +
lokal > 2500 R
81 Fälle

z	s	S %
6	6	6,8
14	20	24,1
8	28	33,9
7	35	42,6
5	40	48,8

VII. Axilla + supraclav.
77 Fälle

z	s	S %
9	9	11,0
14	23	29,2
8	31	39,6
5	36	46,1
1	37	47,2

VIII. Axilla + supraclav.
> 2500 R
52 Fälle

z	s	S %
5	5	8,65
10	15	27,9
8	23	43,3
4	27	51,0
1	28	52,9

IX. Axilla

45 Fälle		
z	s	S %
4	4	7,8
9	13	27,8
5	18	38,9
1	19	41,1
2	21	45,6

z = Zahl der Verstorbenen vom
1. 2. usw. bis 5 Beobach-
tungsjahr

s = Summe der Verstorbenen
S % = Summenprozente der Ver-
storbenen nach der
Formel:

$$S \% = \frac{s - 0,5}{\text{Zahl der Fälle}} \times 100 \%$$

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der verschiedenen Behandlungsmethoden wie der Operation, der Nachbestrahlung, der Vorbestrahlung sowie deren Kombination unter Berücksichtigung verschiedener Bestrahlungstechniken bzgl. der Dosis und der Felderwahl auf den qualitativen Ablauf der Brustkrebskrankheit untersucht. Darunter wird in dieser Arbeit das Verhalten der Lokalrezidive und der Metastasierung im Lymphabfluß, auf der kontralateralen Seite und im Gebiet der Fernmetastasen im Ablauf von 5 Jahren verstanden. Die 5-Jahresüberlebensraten nach Anwendung der verschiedenen Behandlungsmethoden waren zuvor am gleichen Patientengut von Oeser und Albrecht verglichen worden (vgl. Fortschr. Röntgenstr. (Stuttgart) 101, 410 - 415 (1964).) Zugrunde gelegt wurden 756 Patientinnen mit Mammakarzinom, die in den Jahren 1946 - 1958 behandelt wurden.

Es hat sich in dieser Untersuchung gezeigt, daß die zusätzliche Strahlenanwendung die Häufigkeit des Lokalrezidivs vermindert. Die Unterschiede der Behandlungsergebnisse an der Brustwand sind signifikant ($p < 0,05$). Die Bestrahlungstechnik hat dabei Bedeutung. Eine Untersuchung bei der Gruppe der operierten und nachbestrahlten Patientinnen zeigt, daß hier die besten Ergebnisse abhängig sind von der Dosis und der Zahl der bestrahlten Felder. Die Patientinnen, die am stärksten (mit Dosen von 2500 R und mehr) und ausgiebigsten bzgl. der Felderzahl bestrahlt worden sind, haben die wenigsten Lokalrezidive. Auch dieses wird durch signifikante Unterschiede belegt. Mit Ausnahme dieser Verminderung des Lokalrezidivs durch die Strahlenanwendung führen die hier verglichenen Behandlungsmethoden zu recht gleichen Ergebnissen. Insbesondere erscheinen die Fernmetastasen durch keine der verglichenen Kombinationen der Operation mit der Bestrahlung signifikant vermindert. Dieses Ergebnis entspricht dem der quantitativen Analyse von Oeser und Albrecht, der zufolge die Überlebensraten nicht signifikant voneinander abweichen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Adair, F. E.: Cancer of the breast
Surg. Clin. N. America
p. 313 - 327 (1953)
2. Andreassen, M., Dahl - Iversen, E., Sørensen, B.:
Extended exeresis of the regional
lymphnodes at operation for carcinoma
of the breast.
Acta Chir. Scand. 107,206 - 213 (1954)
3. Baclesse, F.: La roentgenthérapie seule dans le
traitement des cancers du sein.
Acta Unio internat. cancer., Brux. 8,
129 - 135 (1952)
4. Benninghoff, D., Tsien, K.C.:
Treatment and survival in breast
cancer: A review of results.
Brit. J. Radiol. 32, 450-454 (1959)
5. Berven, Elis: The technique at Radiumhemmet in the
treatment of tumours except cancer
uteri. Acta radiol. Stockh. 10, 3 - 48
(1929) (Carcinoma mammae p. 30 - 35)
6. Bloom, H. I. G., Richardson, W.W., Harries, E.I.:
Natural history of untreated breast
cancer (1805 - 1933). Comparison of
untreated and treated cases according
to histological grade of malignancy.
Brit. Med. J. 2, 213 - 221 (1962)
7. Borgström, St., Lindgren, M.:
Preoperative roentgen therapy of
cancer of the breast. - preliminary
communication - Acta radiol.,
Stockholm 58, 9 - 16 (1962)

8. Cole, M. P.: The place of radiotherapy in the management of early breast cancer. A report of two clinical trials. (Symposium on early carcinoma of the breast, Liverpool, 6. 4. 63)
Brit. J. Surg. 51, 216-220 (1964)
9. Dahl - Iversen, E., Tobiassen, T.: Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 157, 170-173. (1963)
10. Fuchs, G., Hofbauer, J.: Die postoperative Röntgenbestrahlung des Brustdrüsenkarzinoms. Ergebnisse und Probleme.
Krebsarzt, Wien 18, 13-25 (1963)
11. Gummel, H., Widow, W., Huber, R.: Kritische Betrachtungen zur präoperativen Bestrahlung des Brustdrüsenkrebses.
Dtsch. Gesd.wes. 15, 329-337 (1960)
12. Haagensen, C. D., Cooley, E.: Treatment of early mammary carcinoma. A cooperative international study
Ann. Surg. 157, 157-161 (1963)
13. Handley, R. S.: The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment. (Symposium on early carcinoma of the breast, Liverpool, 6. 4. 63)
Brit. J. Surg. 51, 206-208 (1964)
14. Handley, R. S., Thackray, A. C.: Conservative radical mastectomy (Patey's operation)
Ann. Surg. 157, 162-164 (1963)

15. Kaae, S., Johansen, H.:

Five year results: Two random series of simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy.

Amer. J. Roentgenol. 87, 82-88 (1962)

16. Kaae, S., Johansen, H.:

Breast cancer. A comparison of the results of simple mastectomy with postoperative roentgen irradiation by the McWhirter method with those of extended radical mastectomy.

Acta radiol., Stockholm Suppl., 188, 155-161 (1959)

17. Kaae, S., Johansen, H.:

Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mammary carcinoma.

Ann. Surg. 157, 175-179 (1963)

18. Kohler, A.:

10 Jahre präoperative Bestrahlung des Mamma-Carcinoms

Strahlentherapie 88, 150-163 (1952)

19. Kohler, A.:

Radiologisches Korreferat
Langenbeck's Arch. klin. Chir.
279, 105-108 (1954)

20. Lenz, M.:

Radiocurability of cancer.

Amer. J. Roentgenol. 67, 428-441 (1952)

21. McWhirter, R.:

Should more radical treatment be attempted in breast cancer?

Amer. J. Roentgenol. 92, 3-13 (1964)

22. Mustakallio, S.: Treatment of breast cancer by tumour extirpation and roentgen therapy instead of radical operation.
J. Fac. Radiol. (Lond.) 6, 23-26 (1954)
23. Oeser, H.: Strahlenbehandlung der Geschwülste
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin
(1954)
24. Oeser, H., Albrecht, A.: Wert und Ergebnisse der zusätzlichen Strahlenanwendung bei chirurgisch behandeltem Mammakarzinom.
Fortschr. Röntgenstr. (Stuttgart) 101, 410-415 (1964)
25. Oeser, H., Albrecht, A.: Operation und/oder Bestrahlung zur Behandlung des Mammacarcinoms.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 311, 1-11 (1965)
26. Park, W.W., Lees, J. C.: The absolute curability of cancer of the breast.
Surg. Gyn. Obstetr. 93, 129-152 (1951)
27. Paterson, R., Russell, M. H.: Clinical trials in malignant disease, part. III. Breast cancer: evaluation of postoperative radiotherapy.
J. Fac. Radiol. (Lond.) 10, 175-180 (1959)
28. Porritt, Sir A.: Early carcinoma of the breast.
(Symposium on early carcinoma of the breast, Liverpool 6. 4. 63)
Brit. J. Surg. 51, 214-216 (1964)

29. Shimkin, M. B., Lucia, E.L., Stone, R.S., Bell, H.G.:
Cancer of the breast. Analysis of frequency, distribution, and mortality at the University of California Hospital, 1918-1947, inclusive.
Surg. Gyn. Obstetr. 94, 645-661 (1952)
30. Turner - Warwick, R. T.:
The lymphatics of the breast.
Brit. J. Surg. 46, 574-582 (1959)
31. Urban, J. A.: Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. (Symposium on early carcinoma of the breast, Liverpool, 6. 4. 63)
Brit. J. Surg. 51, 209-212 (1964)
32. Van der Waerden, B.L.:
Über die richtige Auswertung von Erfolgsstatistiken.
Klin. Wschr. 47, 1718-1719 (1936)
33. Van der Waerden, B.L.:
Messung von Wahrscheinlichkeiten, insbesondere Mortalität von Krankheiten, Operationen usw.
Sitzungsber. sächs. Akad. Wiss., Math. - physik. Kl. 88, 21-30 (1936)
34. Wangenstein, H. H.:
Another look at the super-radical Operation of breast cancer.
Surgery 41, 857-861 (1957)
35. Wanke, R.: Aktuelle Probleme der Behandlung des Mamma-Karzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 78, 727-732 (1953)

36. Wanke, R.: Aktuelle Probleme der Behandlung des
Mamma-Karzinoms.
Dtsch. Z. Chir. 279, 85-105 (1954)
37. Wanke, R.: Aktuelle Probleme der Therapie des
Mamma-Karzinoms.
Strahlentherapie 96, 279-285 (1955)
38. Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik
für Naturwissenschaftler, Landwirte
und Mediziner.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1961)

Meinen Dank möchte ich an dieser Stelle aussprechen

Herrn Professor Dr. H. Oeser für die Anregung zu dieser Arbeit, das große Interesse an ihrer Fertigstellung und nicht zuletzt dafür, daß ich an dem großen Patientengut seiner Klinik diese Untersuchung habe durchführen dürfen und

Herrn Oberarzt Dr. Albrecht für die allzeit freundlich gewährte Unterstützung und persönliche Anteilnahme bis zum Abschluß der Arbeit.

Die Tätigkeit im Rahmen dieser Arbeit im Strahleninstitut der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend wird mir immer in bester Erinnerung bleiben.

L e b e n s l a u f

Am 17. Januar 1938 wurde ich, Heinz Vollnberg, als zweites von vier Kindern des Oberregierungsrates Dr. Rudolf Vollnberg und dessen Ehefrau, Dipl.-Handelslehrerin Hertha Vollnberg geb. Kaack, in Berlin geboren. Meine erste Kindheit verbrachte ich in Troppau im Sudetenland. Nach der Flucht der Familie von dort im Januar 1945 lebten meine Eltern und wir Kinder in Kiel. Hier bestand ich nach dem Besuch der 6-jährigen Volksschule im Jahre 1951 die Aufnahmeprüfung in die Quarta. Im gleichen Jahr wurde mein Vater ins Ruhrgebiet versetzt. Im Jahre 1958 bestand ich die Reifeprüfung am Freiherr vom Stein-Gymnasium in Lünen, in dem ich dem neusprachlichen Teil mit 9-jährigem Unterricht in Latein angehört hatte.

Im Sommersemester 1958 begann ich an der Christian - Albrecht - Universität in Kiel zu studieren, zunächst überwiegend Zahnmedizin. Nach vier Semestern wandte ich mich mehr und mehr der Humanmedizin zu und gab später das zahnmedizinische Studium ganz auf. Im SS 1961 bestand ich an der Kieler Universität meine ärztliche Vorprüfung mit gut. Mein klinisches Studium begann ich im WS 1961/62 in Innsbruck. Im SS 1962 studierte ich in Wien und ging dann an die Freie Universität Berlin, an der ich am 23. April 1966 das Staatsexamen mit dem Prädikat sehr gut bestand.

Als Medizinalassistent arbeitete ich bisher 2 Monate in der internen Abteilung der Grunewald-Klinik zu Berlin und einen Monat in der Augenklinik der Freien Universität am Krankenhaus Westend.

